

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926

THÈSE

N° 379

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Alexandar STANKOVITCH

Né le 30 avril 1899, à Pirote (Serbie)
Ancien externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE

L'INCOAGULABILITÉ SANGUINE

PAR LE SULFARSÉNOL

ET SES APPLICATIONS PRATIQUES

Président : M. A. GILBERT, professeur

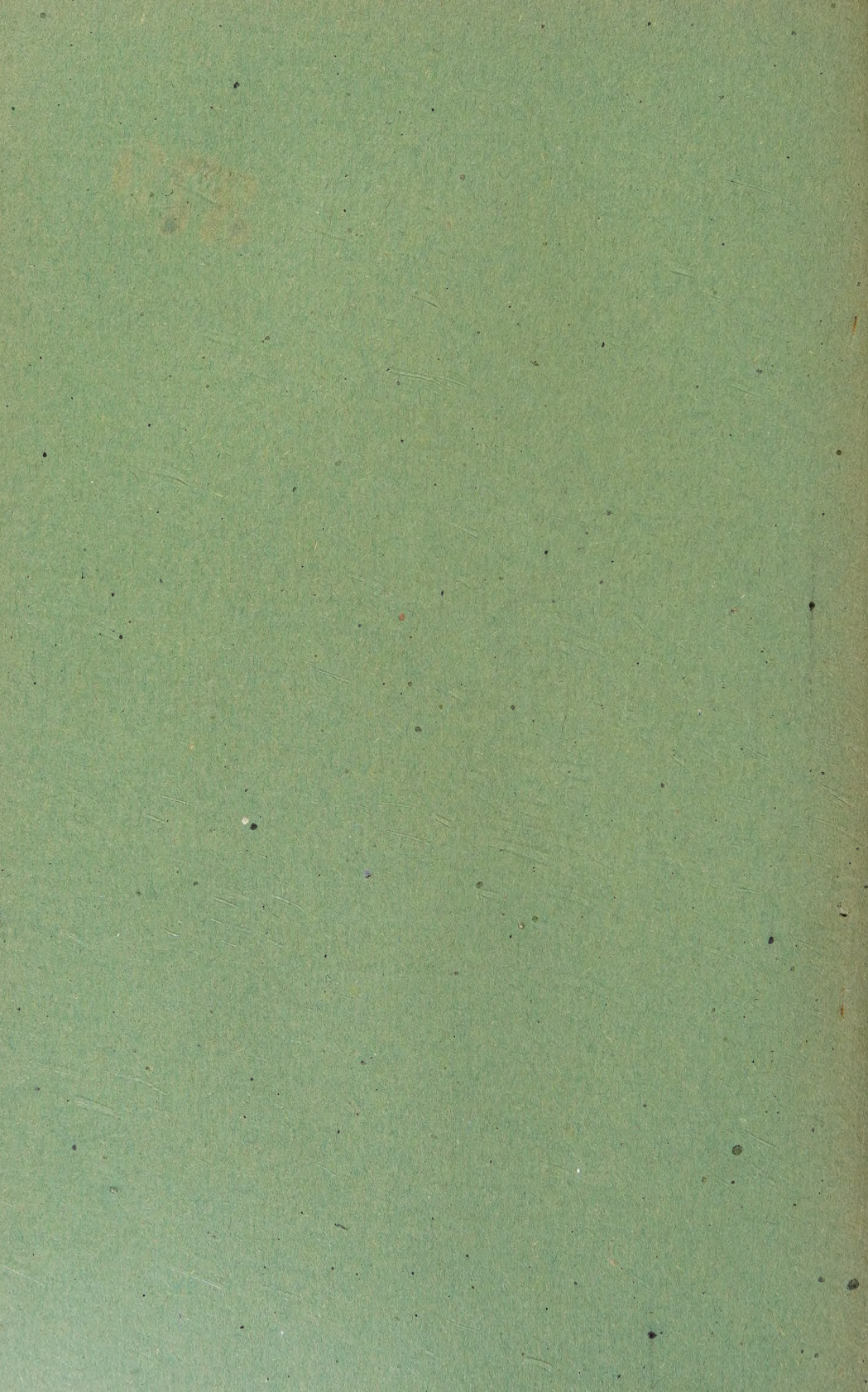
PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1926



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Alexandar STANKOVITCH

Né le 30 avril 1899, à Pirote (Serbie)
Ancien externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'INCOAGULABILITÉ SANGUINE

PAR LE SULFARSÉNOL

ET SES APPLICATIONS PRATIQUES

Président : M. A. GILBERT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, RUE RACINE, 45

1926

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie.	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	N...
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Clinique médicale	GILBERT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DEL BET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Sans chaire	ROUVIÈRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
ALGLAVE . . . Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN . . . Pathologie médicale.
BASSET . . . Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN . . . Pathologie médicale.
BINET Physiologie.
BLANCHETIÈRE Chimie biologique.
BRANCA . . . Histologie.
BRULÉ . . . Pathologie médicale.
BUSQUET . . . Pharmacologie et ma-
tière médicale.
CADENAT . . . Pathologie chirurgicale.
CHAMPY . . . Histologie.
CHIRAY . . . Pathologie médicale.
CLERC . . . Pathologie médicale.
DEBRÉ . . . Hygiène.
I. de JONG . . . Anatomie pathologique.
DUVOIR . . . Médecine légale.
ÉCALLE . . . Obstétrique.
FIESSINGER . Pathologie médicale.
FOIX Pathologie médicale.
GARNIER . . . Pathologie expérimentale.
HARVIER . . . Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER Urologie.

MM.

HOVELACQUE . Anatomie.
JOYEUX Parasitologie.
LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
LARDENNOIS Pathologie chirurgicale.
LE LORIER . . . Obstétrique.
LEMAITRE . . . Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE . . . Pathologie médicale.
LÉVY-SOLAL. Obstétrique.
LHERMITTE . Pathologie mentale.
LIAN Pathologie médicale.
MATHIEU . . . Pathologie chirurgicale
METZGER . . . Obstétrique.
MOCQUOT . . . Pathologie chirurgicale
MONDOR . . . Pathologie chirurgicale
MOURE Pathologie chirurgicale.
MULON Histologie.
PHILIBERT . . Bactériologie.
RIBIERRE . . . Pathologie médicale.
RICHET Fils . . Physiologie.
TANON Pathologie médicale.
VAUDESCAL. Obstétrique
VERNE Histologie.
VILLARET . . . Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

GOUGEROT . Pathologie médicale.
GUÉNIOT . . . Obstétrique.

MM.

RETTERER . . Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.

AUVRAY. . . Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. . Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE . Clinique médicale.
LEREBoullet. Clinique médicale in-
fantile.

MM.

LÉRI. Clinique médicale.
LœPER . . . Clinique médicale.
PROUST . . . Clinique chirurgicale.
RATHERY . . Clinique médicale.
SCHWARTZ . Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
CHAILLAY BERT		Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Bien faible témoignage de
ma grande reconnaissance et de
ma piété filiale.*

A MES FRÈRES

A MES SŒURS

A MES AMIS

Assurance de ma sympathie.

MEIS ET AMICIS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GILBERT

Professeur de la Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

*En reconnaissance de la
grande bienveillance qu'il nous
a toujours témoignée lorsque
nous étions externe dans son
service, et de l'honneur qu'il
nous a fait en acceptant la pré-
sidence de notre thèse.*

*Qu'il veuille bien recevoir
ici l'assurance de notre grati-
tude durable et de notre atta-
chement respectueux.*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Stage

M. LE PROFESSEUR A. BROCA (*in memoriam*)

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GARNIER

Externat

M. LE DOCTEUR POULARD

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DESMARETS

M. LE DOCTEUR BAUDET

M. LE DOCTEUR WIART

M. LE DOCTEUR AUCLAIR

M. LE PROFESSEUR GILBERT

M. LE DOCTEUR LEVANT

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. TZANCK

Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris

*Qui nous a inspiré le sujet de ce
travail.*

A MON AMI LÉON MICHAUX

Interne des Hôpitaux de Paris

*Qui m'a apporté une aide dans
ce travail j'exprime ma reconnaissance.*

Contribution à l'Etude
DE
L'INCOAGULABILITÉ SANGUINE
par le Sulfarsénol
ET SES APPLICATIONS PRATIQUES

INTRODUCTION

Tout agent thérapeutique capable de modifier les propriétés physiques du sang et en particulier sa coagulabilité, trouve aussitôt un intérêt de premier ordre aux yeux du médecin. Il en a été ainsi des arsénobenzènes, en dehors de leurs propriétés microbicides le jour où on a établi leurs actions anticoagulantes. En rendant le sang incoagulable, on le rend assimilable à un liquide quelconque, on le stabilise. Dès lors il devient aisément maniable en dehors de l'organisme et des applications de laboratoire et de clinique surgissent d'elles-mêmes à l'esprit.

* * *

Cependant en même temps se pose un problème plus important encore, c'est l'étude du mécanisme de la coagulation sanguine, qui n'est pas très avancée à l'heure actuelle bien que les théories qui pré-

tendent l'expliqueraient nombreuses. Le mécanisme de l'incoagulabilité semble différent pour les arsénobenzènes. Dès lors c'est une voie nouvelle pour aborder la solution de la coagulation sanguine.

*
* *

On a pu même considérer avec Flandin et Tzanck que l'action anticoagulante des injections intraveineuses d'arsénobenzènes paraît susceptible d'éclairer la pathogénie de certains accidents de l'arsénothérapie (1), et notamment les purpuras arsénobenzoliques (2).

Ces accidents pourraient être rangés en 4 groupes d'après Rabut et Oury :

Hémorragies isolées, éruptions purpuriques simples ou sans hémorragies, purpura rhumatoïde, purpura aigu hémorragique.

Ils ont été décrits d'abord avec le novarsénobenzol, on peut en observer aussi avec les autres composés arsénicaux organiques.

Ces accidents sont d'ailleurs évitables par l'étude du temps de la coagulation pendant le traitement arsénobenzolique, qui sera interrompu au moindre signe indiquant le trouble de coagulation sanguine.

Ces accidents sont du reste exceptionnels, et

1. Flandin et Tzanck, *Action anticoagulante des injections intraveineuses d'arsénobenzène* (C.R. Soc. de Biologie, 22 janvier 1921, t. LXXXIV, p. 117).

2. Rabut et Oury, *Le purpura au cours des intoxications par le novarsénobenzol* (Presse Méd., 20 septembre 1922).

présentent un intérêt [scientifique, mais nous ne pouvons pas nous en occuper ici.

*
* *

Le point essentiel de notre travail est d'étudier comparativement les anticoagulants usuels et d'adopter le plus actif ainsi que le moins dangereux.

Dès lors nous pouvons étudier les applications.

Nous n'avons pas ici la prétention de les envisager toutes.

C'est ainsi que nous nous limiterons à :

- 1° Résistance globulaire ;]
- 2° Hémolysines ;
- 3° Conservation des globules pour la déviation du complément ;
- 4° Mesure de la sédimentation sanguine ;
- 5° Viscosimétrie
- 6° Transfusion du sang ;
- 7° Emission sanguine avec restitution globulaire ;
- 8° Plasmothérapie ;
- 9° Autoplasmothérapie ;
- 10° Exo-hémo-phylaxie ;
- 11° Saignées difficiles ;
- 12° Action antithrombosique.

On peut d'ailleurs aussi envisager les services que rend cette action anticoagulante dans la mesure et l'étude de la tension veineuse, dans les expériences de la circulation artificielle, entre autre la circulation croisée (M. Tzanck), etc...

C'est dire que nous n'avons pas la prétention d'épuiser le sujet, mais plutôt d'indiquer les grandes lignes générales et à côté des solutions apportées, les horizons qui restent à explorer.

Nous exposerons successivement les chapitres suivants :

1° Historique de la propriété anticoagulante des arsénobenzènes ;

2° Mécanisme de l'incoagulabilité par les arsénobenzènes ;

3° Avantages des arsénobenzènes sur les autres préparations anticoagulantes ;

4° Applications ;

5° Conclusions.

HISTORIQUE DE LA PROPRIÉTÉ ANTICOAGULANTE DES ARSÉNOBENZÈNES

Contrairement aux indications historiques que l'on trouve dans Rabut et Oury (1), ce n'est point à Duhot, Gastou, puis Flandin et Tzanck que revient la découverte de l'action anticoagulante des arsénobenzènes. Le premier auteur n'envisage que le brassage sanguin comme moyen anti-choc (2), le second plus tardivement décrit la technique de l'exo-hémostase, employée par Flandin et Tzanck à l'hôpital Saint-Louis. Quant à la publication commune de ces auteurs, elle a trait aux propriétés anticoagulantes des arsénobenzènes *in vivo*.

Les recherches que poursuivait M. Tzanck sur les réactions de tout ordre provoquées par les injections intra-veineuses en général, et par les injections d'arsénobenzènes en particulier, l'ont conduit à mettre en lumière les propriétés anticoagulantes des arsénobenzènes vis-à-vis du sang.

Cette constatation est relativement récente, elle ne date que du mois de janvier 1921.

1. Rabut et Oury, *Le purpura au cours des intoxications par l'arséno-benzol*, 20 septembre 1922. *Presse médicale*.

2. Duhot, *Revue belge d'urologie et de dermatologie*, janvier 1922.

Il fut frappé de ce fait que les seringues et aiguilles servant aux injections d'arsénobenzènes n'étaient jamais le siège de coagulations sanguines.

Cette découverte fut le point de départ des recherches expérimentales qui vinrent l'étayer.

« Le sang additionné d'un composé arsenical organique, même à une dose minime devient incoagulable ou subit un retard très marqué dans sa coagulation.

Pour le novarsénobenzol, par exemple, la dose de 1 centigramme pour 100 grammes de sang double ou triple le temps de coagulation. La sédimentation du sang se produit avant que la coagulation n'ait lieu. Le caillot, quand il se forme, est bicolore. A une dose à peine plus forte, l'incoagulabilité est persistante. Elle n'est cependant point définitive, car il est possible de la réactiver de diverses façons (adjonction de sang frais, étuve à 37°, etc.).

Si l'on étudie comparativement cette incoagulabilité pour divers composés arsenicaux organiques, on constate que l'hectine et le galyl sont à peu près sans action. Ils sont même à ce point de vue inférieurs au cacodylate de soude. Quant au novarsénobenzol, au sanar, à l'arsénobenzol, ils vont à peu près de pair. C'est avec le sulfarsénol que cette action paraît la plus marquée ».

Par ailleurs sa moindre toxicité, sa plus grande action anticoagulante, ont fait préférer le sulfarsénol aux autres corps de la série.

Cette incoagulabilité sanguine *in vitro*, obtenue

avec une technique extrêmement simple, semble ne point altérer le moins du monde les éléments du sang, et par conséquent elle est susceptible de diverses utilisations en clinique et au laboratoire.

MÉCANISME DE L'INCOAGULABILITÉ PAR LES ARSÉNOBENZÈNES

Des recherches ont été entreprises afin de déterminer le mécanisme de l'action anticoagulante des arsénobenzènes.

a) ACTION SUR LES GLOBULINS

MM. Ch. Flandin et A. Tzanck ont étudié l'état des globulins.

Le fait de recueillir du sang dans un tube à essai dont les parois ont été complètement humectées d'une solution d'un arsénobenzène (novarsénobenzol, sulfarsénol) à 10 0/0 et l'agitation du sang pour le mettre en contact avec l'arsénobenzène, a pour effet de rendre le sang incoagulable.

Par sédimentation, on obtient au fond du tube, les globules rouges, à la partie supérieure le plasma limpide, entre les deux, un anneau lactescent comprenant les leucocytes et les globulins. Ils ont recherché si, dans cette couche, les globulins étaient agglutinés, comme dans le sang rendu incoagulable par la peptone ou, au contraire, libres comme dans le sang rendu incoagulable par le citrate de soude. Les

examens ont montré que les globulins n'étaient pas agglutinés, restaient séparés les uns des autres et conservaient leurs mouvements browniens.

Donc, en ce qui concerne l'action anticoagulante des deux corps : arsénobenzène et citrate de soude, elle n'est pas due à la destruction des globulins.

b) ACTION SUR LA THROMBINE OU LES ÉLÉMENTS PRODUCTEURS DE LA THROMBINE

L'injection intra-veineuse d'une dose thérapeutique d'arsénobenzènes (arsénobenzol, novarsénobenzol, sanar, sulfarsénol) suivant la technique habituelle, amène un allongement du temps de la coagulation sanguine qui persiste pendant une heure en moyenne et dans certains cas plus de vingt-quatre heures. L'action anticoagulante des arsénobenzènes injectées par voie veineuse est toujours *temporaire*. D'après M. Léon Launoy le pouvoir anticoagulant de ces corps s'explique par une action inhibitrice sur la thrombine ou par une action toxique sur les éléments producteurs de la thrombine.

c) ACTION SUR LE COMPLÉMENT

Le complément disparaît immédiatement et totalement par addition au sang d'arsénobenzol comme du reste de citrate de soude.

« Disons à ce propos, que la réaction de Hecht est impossible à réaliser avec du sang rendu incoagu-

lable et que le Wassermann classique est, dans les mêmes conditions, susceptible d'interprétations erronées. Cette cause d'erreur est à connaître, car elle peut fausser les résultats d'une séro-réaction de syphilis faite à l'aide de sang prélevé trop tôt après une injection d'arsénobenzène » (Ch. Flandin et A. Tzanck).

En résumé, tout n'est encore qu'hypothèse dans l'interprétation de la propriété anticoagulante des arsénobenzènes.

On sait que l'action anticoagulante du citrate de soude est supprimée par adjonction de chlorure de calcium. Il n'en est plus de même pour l'incoagulabilité produite par les arsénobenzènes qui persiste malgré l'addition de chlorure de calcium.

La stabilisation du sang dans ces deux cas tiendrait donc à deux mécanismes différents.

AVANTAGES DES ARSÉNOBENZÈNES SUR LES AUTRES PRÉPARATIONS ANTICOAGULANTES

1. LES PRÉPARATIONS ARSÉNOBENZOLIQUES SEMBLENT SUPÉRIEURES AUX ANTICOAGULANTS USUELS

Sans parler de substances anticoagulantes comme la peptone, l'hirudine, etc... qui provoquent de grosses altérations des globulins ou plaquettes sanguines, les arsénobenzènes offrent des avantages qui tendent à les faire préférer au citrate de soude.

En effet, si celui-ci respecte les globulins, il présente, vis-à-vis des arsénobenzènes, des infériorités notables. Celles-ci consistent en quatre faits :

Toxicité plus grande.

Pouvoir anticoagulant bien moindre.

Altérations sanguines plus marquées.

Nécessité d'une dilution du sang en cas de transfusion.

1. Toxicité

Les expériences de MM. Ch. Flandin et A. Tzanck d'une part, et celles faites par M. Tzanck seul, pour la plupart au laboratoire de M. le Professeur Gosset, démontrent que le citrate de soude en injections

intra-veineuses est *mortel lorsqu'on atteint certaines doses*. Ces expériences ont porté sur un très grand nombre d'animaux : cobayes, lapins, chiens.

On peut tuer un *cobaye* de 500 grammes par une injection intra-cardiaque de 0 gr. 01 de citrate de soude, alors qu'un autre cobaye, dans les mêmes conditions, (c'est-à-dire de 500 grammes de poids et toujours par injection intra-cardiaque) supporte impunément 0 gr. 05 de sulfarsénol. Nous avons été témoin, à plusieurs reprises, de ces expériences si démonstratives.

« Dans les expériences que Tzanck a bien voulu répéter sous mes yeux, le cobaye à qui il a injecté dans le cœur un *centigramme de citrate est mort*, immédiatement, celui à qui il a injecté *neuf centigrammes de sulfarsénol a survécu*. Pour pratiquer une transfusion, il faut employer des doses dix fois moindres de sulfarsénol, environ dix fois moins toxiques, que le citrate de soude. Il n'y a donc pas à hésiter dans le choix à faire entre ces deux anticoagulants » (Dupuy de Frenelle).

Si le *lapin* semble à peu près également sensible aux injections intra-veineuses de citrate de soude et de sulfarsénol, il n'en est pas de même pour le *chien* qui est plus sensible au citrate de soude.

Chez l'*homme* la toxicité du sulfarsénol aux doses employées pour la transfusion, qui sont toujours très petites, vu le fort pouvoir anticoagulant de celui-ci, est nulle.

Il est difficile d'évaluer la toxicité du citrate de

soude chez l'homme, car, sauf de rares cas, le citrate de soude n'a guère été employé en injection intraveineuse ; son action paraît être fonction des doses et encore assez incertaine. En dehors de l'action coagulante *in vivo* signalée par M. Renaud, il semble que la toxicité soit relativement élevée, les réactions intestinales, rénales, les hémorragies, le purpura et les états de Schock survenant dès qu'on atteint des doses fortes même par ingestion. La toxicité de ce sel vis-à-vis des globules, a été signalée par quelques auteurs (Helma, Gratia) mais elle était reconnue depuis longtemps (Sabattani, Hedon, Achard et Aynaud, Giraud), comme minime.

2. Pouvoir anticoagulant

a) *Doses.* — Pour rendre et maintenir incoagulables 100 centimètres cubes de sang d'homme, de chien, de lapin ou de cobaye, il faut 0 gr. 30 à 0 gr. 50 de citrate de soude, tandis que 0 gr. 03 à 0 gr. 06 de sulfarsénol sont toujours suffisants.

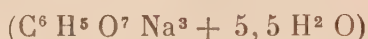
On voit donc que le *sulfarsénol est anticoagulant à des doses dix fois moindres que le citrate de soude.*

Semblable différence permet de n'injecter que des doses faibles de sulfarsénol, moins toxique que le citrate de soude, par conséquent inoffensives.

b) *Sécurité.* — On a jamais observé avec le sulfarsénol de coagulation du sang au cours de la transfusion.

Avec le citrate de soude au contraire, MM. Marcel Arnaud et Albert Moulhierac ont observé six fois des coagulations sur quarante transfusions. Ces coagulations avec du sang citraté étaient d'importance variable, mais trois fois toute transfusion fut impossible.

La fabrication pharmaceutique des ampoules de citrate de soude qu'on utilise, emploie le sel *crystallisé* :



5 molécules et demi d'eau de cristallisation, soit : 99 (5,5 H²O) pour 357 (poids moléculaire du citrate cristallisé), encore que cette quantité varie d'une préparation à l'autre (Astruc et Derrien, *Bull. Sté Chim. de Fr.*, 1918). Chaque ampoule de 10 centimètre cubes, quoique à 10 0/0, ne contient en réalité que 0,64 centigrammes de citrate au lieu de 1 gramme. Ce détail a une certaine importance, signalé du reste, par les quelques physiologistes (Hédon, *J. Méd. Fr.*, 1919 ; Astruc et Derrien, 1918).

3. Altérations sanguines

Si l'on étudie comparativement du sang additionné d'une trace d'arsénobenzol et du sang dilué dans du sérum citraté isotonique, on constate que dans le premier :

- a) Les globules rouges sont moins vite altérés ;
- b) L'activité leucocytaire est plus marquée ;
- c) Les propriétés physico-chimiques du sang sont

moins modifiées (viscosité, densité, indice réfractométrique, capacité respiratoire).

4. Dilution

L'addition d'arsénobenzènes au sang en vue de le rendre incoagulable ne nécessite l'introduction dans la circulation que d'une quantité de liquide infime ; au contraire, une quantité de liquide assez importante doit être injectée lorsque l'on emploie le citrate de soude. Les conséquences de semblable dilution du sang sont mal connues, mais il semble préférable de les éviter.

II. — LE SULFARSÉNOL DOIT ÊTRE PRÉFÉRÉ COMME ANTICOAGULANT AUX AUTRES ARSÉNOBENZÈNES

a) Pouvoir anticoagulant

Si l'on envisage le pouvoir anticoagulant de ces diverses préparations on constate :

Qu'il est *presque nul* pour le galyl, l'hectine, l'atoxyl et le cacodylate de soude (c'est ce dernier de ces quatre corps qui paraît le moins inférieur à ce point de vue).

Il est *nettement plus marqué* pour le sanar, arsénobenzol et novarsénobenzol (qui l'ont tous à peu près égal).

Mais c'est le *sulfarsénol* qui le possède au maximum.

b) Toxicité

Au point de vue de la toxicité, le sulfarsénol est très préférable aux autres arsénobenzènes comme l'a établi la thèse de Louis Armand Vidy (Paris 1921).

Lorsque l'on étudie en effet la toxicité relative des divers arsénobenzènes on constate que : le *sulfarsénol* est quatre fois moins toxique que le 606, deux fois moins toxique que le néosalvarsan et moitié moins toxique que le galyl.

D'après les recherches récentes, voici les rapports de toxicité de ces divers corps :

	Doses tolérées	
	Pour 20 grammes de souris	Pour 1 kilog. de lapin
Avec le 606.....	1 milligr. 88	7 à 8 centigr.
Avec le néosalvarsan.	3 milligr. 20	12 à 15 centigr.
Avec le galyl.....	3 milligr. 50 à 4	10 à 15 centigr.
Avec le sulfarsénol..	16 milligr. à 20	25 à 30 centigr.

En résumé, degré et constance de l'action anticoagulante, sa très faible toxicité, dilution minime, altérations anodines du sang, méritent de faire préférer le sulfarsénol au citrate de soude et aux autres anticoagulants.

APPLICATIONS PRATIQUES DE L'ACTION ANTICOAGULANTE DU SULFARSÉNOL

L'action anticoagulante du sulfarsénol se manifeste
in vitro et *in vivo*.

1° *In vitro*

Le sang d'un sujet prélevé par ponction veineuse, recueilli dans un verre humecté d'une solution de sulfarsénol est incoagulable très longtemps. Il se dépose en trois couches :

Couche inférieure : contenant les éléments figurés.

Couche moyenne : mince et lactescente, contenant les leucocytes et les globulins, ceux-ci non altérés.

Couche supérieure : limpide constituée par le plasma.

2° *In vivo*

Si l'on injecte dans une veine d'un bras une solution de sulfarsénol et qu'on ponctionne une veine de l'autre bras, on constate dès la fin de l'injection des modifications du temps de la coagulation sanguine.

Le temps de saignement reste normal, mais le temps de coagulation augmente, passant de six-

douze minutes avant l'injection à vingt-trente minutes, voire plusieurs heures. Cet allongement du temps de coagulation peut persister de deux heures à plusieurs jours.

Ce retard de coagulation est particulièrement marqué et persistant chez les malades présentant les signes d'insuffisance hépatique, or on connaît l'influence du foie sur les phénomènes de coagulation.

Ces deux faits biologiques, action anticoagulante du sulfarsénol *in vitro* et *in vivo*, n'ont pas seulement la valeur d'une simple constatation, car ils sont susceptibles d'utilisations pratiques (Les applications dont nous parlerons sont des travaux des services et laboratoires de M. le professeur Gilbert, de M. J. Darier, etc...).

Nous grouperons en deux catégories les applications pratiques du sulfarsénol.

Les premières dérivent de l'action anticoagulante *in vitro*.

Les secondes, de l'action anticoagulante *in vivo*.

I. — APPLICATIONS PRATIQUES DE L'ACTION ANTICOAGULANTE « IN VITRO »

Ces applications s'adressent les unes à des recherches hématologiques de laboratoire, les autres à des procédés thérapeutiques.

A. — Recherches hématologiques de laboratoire

1^o *Résistance globulaire.* — La recherche de la résistance globulaire est maintenant d'un usage très

courant, soit qu'on agisse sur les globules recueillis directement dans du sérum citraté (procédé direct), soit qu'on emploie les hématies déplasmatisées par lavage successif en sérum citraté, privées ainsi de la protection que leur donne le plasma, leur milieu naturel, rendues plus fragiles par conséquent.

Le sang rendu incoagulable, *in vitro*, par addition de quelques gouttes seulement de solution de sulfarsénol, fournit des hématies qui, ne s'altérant pas, peuvent être conservées pour la recherche de la résistance globulaire. Si l'on emploie le procédé classique, on a l'avantage d'opérer sur des hématies conservées dans le plasma même, présentant, par conséquent, un minimum d'altération, et l'on doit éviter de la sorte certaines causes d'erreur.

Si l'on désire déplasmatiser les hématies, rien de plus simple en prélevant, à la pipette, des globules au fond du tube, il suffit d'un seul lavage au sérum physiologique chloruré, pour enlever la faible quantité de plasma y adhérent.

2° *Hémolysines*. — La sulfarsénol en permettant la séparation et l'étude respective dans le sang de globules intacts et de plasma, ouvre la voie à deux sortes de recherches :

a) Détermination de la fragilité globulaire vis-à-vis d'un sérum doué de propriétés hémolytiques.

b) Recherche des hémolysines dans le plasma (celui-ci restant parfaitement liquide et limpide).

On peut encore évaluer ainsi comparativement la

teneur en hémolysines du plasma et du sérum d'un même malade.

3° *Conservation des globules pour la déviation du complément.* — Le sang humain recueilli dans une petite quantité de solution de sulfarsénol est rendu incoagulable. Il se conserve facilement, sans altération. On a ainsi des globules rouges humains à sa disposition, et ceci n'est pas sans intérêt, car certains procédés de déviation du complément comportent l'emploi d'hématies humaines.

Rien ne s'oppose, du reste, à recueillir de la même façon le sang de mouton, de lapin, de cobaye, etc... et à avoir à sa disposition aussi, des globules de ces différents animaux. Il suffira de les laver au sérum physiologique au moment de l'emploi, pour les réactions de déviation et de fixation du complément.

4° *Mesure de la sédimentation sanguine.* — Il y a 27 ans environ que MM. A. Gilbert et E. Weil ont signalé l'existence de la « coagulation plasmatique » dans un cas de purpura hémorragique chez un tuberculeux. Ce phénomène leur parut tenir surtout au retard de la coagulation.

Depuis, divers corps permettant d'obtenir artificiellement un retard analogue, ont mis en évidence un second facteur : la vitesse de la chute globulaire, vitesse qui, dans certains cas, peut être telle, que la coagulation du plasma s'observe sans retard du temps de la coagulation.

Cette vitesse de sédimentation se rencontre fréquemment dans les trois derniers mois de la gesta-

tion, mais aussi dans un certain nombre d'états pathologiques.

Donc un intérêt s'attache dans certains cas à la mesure de la rapidité de la chute globulaire, au fond d'un tube où l'on fait déposer du sang.

Cette mesure serait impossible sans adjonction d'une substance anticoagulante empêchant le dépôt de la fibrine, c'est pour cette raison que nous en parlons.

« L'incoagulabilité sanguine est obtenue à l'aide d'un centigramme de sulfarsénol dissous dans 2 gouttes d'eau. ou bien par le rinçage du sédimentomètre avec une solution de sulfarsénol contenant 10 centigrammes par centimètre cube ; ainsi se trouve réduit à une quantité minime le liquide incorporé à la masse sanguine, alors que dans les techniques de Linzenmeiner, de Plaut, la solution citratée atteint $\frac{1}{10}$ et même $\frac{1}{5}$ du volume total. Cette dilution complique les conditions expérimentales. Signalons enfin que la ligne de séparation des globules et du plasma est souvent plus nette avec le sulfarsénol et permet de suivre plus rigoureusement la chute des globules » (MM. A. Gilbert et A. Tzanck).

5° *Viscosimétrie*. — Le sulfarsénol rend des services dans la mesure de la viscosité sanguine.

B. — Procédés thérapeutiques

1° *Transfusion du sang*. — Nous avons dit plus haut la supériorité du sulfarsénol sur le citrate de soude pour la transfusion.

Action anticoagulante plus marquée et constante.

Toxicité bien moindre, puisque les doses utiles sont bien plus faibles d'une part, et que d'autre part, le sulfarsénol est moins toxique que le citrate.

Altérations sanguines moins marquées et celles-ci aussi bien au point de vue histologique qu'au point de vue physico-chimique.

Dilution négligeable, sinon nulle.

Ces avantages sont considérables lorsqu'il s'agit d'une transfusion abondante, qui nécessiterait une dose importante de citrate de soude et l'introduction d'une grande quantité de liquide dans la circulation.

A ces avantages viennent s'ajouter : l'inutilité d'une instrumentation spéciale, la simplicité et l'innocuité absolue de la méthode.

En effet, encore à l'époque où les propriétés anticoagulantes *in vitro* et *in vivo* étaient signalées, on a pensé qu'on pourrait les utiliser pour simplifier la technique de la transfusion.

On s'est également assuré que l'action anticoagulante était durable et qu'il ne se faisait pas de coagulations secondaires.

D'autres expériences ont montré que, ni le sang total, ni le plasma séparé par décantation, n'acquerraient de propriétés toxiques.

Enfin, une pratique déjà longue, au cours de laquelle plus de 500 transfusions de sang arsénobenzolé ont été faites sans incident notable, ont convaincu les transfuseurs de la supériorité des arsé-

nobenzènes comme anticoagulants sur tous les autres jusqu'ici employés, y compris le citrate de soude.

Pour la technique, nous ne saurions faire mieux que reproduire les indications de MM. Flandin, Tzanck et Roberti.

« Six centigrammes de sulfarsénol sont dilués dans 3 centimètres cubes d'eau distillée et versés dans un verre gradué de 250 centimètres cubes stérile. On humecte soigneusement la paroi du verre avec cette solution et on réaspire le liquide dans les deux seringues en verre, sèches et stériles; l'excès de sulfarsénol peut être rejeté après que les parois des seringues ont été largement humectées.

La dose totale de sulfarsénol utilisé est donc inférieure à 0,04 de sulfarsénol.

La prise de sang est faite par ponction veineuse sur un sujet robuste et sain. L'aiguille étant enfoncée dans la veine, le sang coule directement dans le verre gradué. On agite doucement le sang avec un agitateur stérile, pour bien mettre le sang en contact avec la petite quantité de sulfarsénol contenue dans le verre, et l'on recueille environ 150 centimètres cubes de sang. Ce sang transporté au lit du malade, est réinjecté immédiatement dans une veine du pli du coude, au moyen de deux seringues de 20 centimètres cubes. Tandis que le contenu d'une seringue est poussé dans la veine, un aide remplit l'autre seringue.

L'intérêt de cette technique réside dans sa sim-

plicité. La transfusion, opération presque toujours d'urgence, est dans ces conditions possible, partout, avec le matériel dont on dispose. »

Il est bien évident que l'on pourrait se servir du sulfarsénol dans les autres techniques comportant l'emploi du citrate de soude.

Des résultats très encourageants, ont été obtenus, dans divers cas. Mais elle s'est montrée surtout d'une grande efficacité dans les hémorragies accidentelles chirurgicales ou médicales. En voici, deux observations particulièrement significatives :

OBSERVATION I

M. L. ., 27 ans, commence, aux environs du 20 juillet 1924, une fièvre typhoïde qui, d'emblée, prend des allures graves avec hyperthermie, délire, diarrhée abondante, albuminurie ; il est traité par les bains froids, toutes les trois heures, le lait, les tonicardiaques, etc...

Dans la nuit du 4 au 5 août, c'est-à-dire au dix-septième jour de la maladie, grande hémorragie intestinale au sortir du bain ; le malade continue à saigner jusqu'au matin ; à la visite, on le trouve blanc comme un linge, les muqueuses décolorées, les extrémités froides et cyanosées, la bouche sèche, les yeux excavés, répondant à peine, d'une voix éteinte, aux questions. La température rectale est tombée de 40 degrés à 36°1, le pouls est imperceptible, même à la fémorale, les bruits du cœur sont sourds et lointains, la tension artérielle est impossible à prendre à l'oscillomètre de Pachon

ainsi qu'au Vaquez-Laubry. La situation est donc critique.

Une transfusion sanguine est décidée.

La transfusion est pratiquée avec du sang prélevé sur un donneur du groupe 4 — le malade appartenant au groupe 2 — et rendu incoagulable par addition de 0 gr. 03 de sulfarsénol pour 100 centimètres cubes de sang, 0 gr. 12 sont dilués dans 1 centimètre cube d'eau distillée, introduits dans la seringue à transfusion et le sang est aspiré brutalement avec une grosse aiguille de façon à réaliser un brassage immédiat ; 320 centimètres cubes de sang sont injectés lentement dans la veine du malade qui, vers le centième centimètre cube, dit : « Je me sens revivre ».

Après la transfusion, qui se passe sans incident, injection sous-cutanée d'un demi-centimètre cube de morphine. Le malade légèrement recoloré, s'endort tranquillement.

Aucune réaction, aucune suite. L'hémorragie intestinale ne se reproduit pas, la température remonte progressivement, et la maladie reprend son cours normal.

OBSERVATION II

M. O..., 37 ans, fièvre typhoïde d'origine méditerranéenne ayant évolué jusqu'au douzième jour, sans incident notable. Dans la nuit du douzième au treizième jour (16 septembre 1924), vers 1 h. 1/2 du matin, le malade est pris de nausées, il vomit et éprouve un violent besoin de défécation. Il émet une grande quantité de sang mi-liquide, mi-coagulé, de couleur brunâtre, de consistance poisseuse. Une demi-heure après, une évacuation semblable.

Tendance syncopale, pouls filant, chute de température de

40°5 (rectale) à 37 degrés (axillaire). On pratique immédiatement une injection sous-cutanée d'ergotine et on place une vessie de glace sur le ventre. La quantité totale de sang perdu paraît être d'au moins deux litres. Injection sous-cutanée de 250 centimètres cubes de sérum physiologique additionné de 10 centimètres cubes d'anthemea, l'huile camphrée, etc... Situation critique à 8 heures du matin : pouls incomptable tension maxima 5 au Pachon ; le malade est pâle, exangue. On décide une transfusion.

M. Tzanck prélève à un donneur universel 250 centimètres cubes de sang rendu incoagulable par l'adjonction de 0 gr. 06 de sulfarsénol.

Par suite de difficultés techniques résultant des veines aplaties et molles du receveur, le sang demeure 6 à 7 minutes dans la seringue. Néanmoins, il est injecté sans le moindre incident.

Pendant l'injection même, le malade se recoloré et accuse une véritable sensation de bien-être. Injection d'un demi-centimètre cube de Pantopon.

Immédiatement après la transfusion, le malade a repris un aspect normal et le pouls est meilleur. Pas de frisson, légèresensation de froid seulement. Dans l'après midi, 250 cc. de sérum physiologique.

A 18 heures, la température axillaire est remontée à 39° le pouls est bien frappé, la tension est à 11, 5-6 au Pachon, le malade a uriné normalement.

A partir de ce moment, l'état du malade se maintient excellent et la maladie reprend peu à peu sa physionomie normale. L'hémorragie ne s'est pas reproduite, aucun nouveau trouble n'est survenu.

En somme la transfusion du sang s'est montrée d'une puissante efficacité et d'une absolue bénignité.

2° Emission sanguine avec restitution globulaire. — Lorsqu'on soustrait à un animal une quantité notable de sang pour que l'injection intra-veineuse de sérum physiologique soit impuissante à le restaurer, on réussit en y ajoutant une certaine proportion d'hématies du même animal, ou d'un animal de même espèce, préalablement lavées et débarrassées par centrifugation et décantations répétées de toute trace de sérum interstitiel (transfusion des globules lavés). Ceci a été démontré encore en 1902 par des expériences sur le chien et le lapin faites par M. le Professeur E. Hedon.

Le même auteur dans un article beaucoup plus récent (*Pr : Méd.* n° 14, 1917) fait allusion, aux auteurs qui ont traités de la transfusion, et n'en ont même pas fait mention.

Depuis, des expériences analogues ont été faites et ont démontré également, qu'on peut transfuser les globules rouges préalablement lavés et émulsionnés dans un sérum artificiel, et restaurer de cette manière des animaux exsangues.

Dans certains cas, on est appelé en thérapeutique à pratiquer une saignée dans un but de désintoxication, mais l'état d'anémie du malade rend dangereuse toute soustraction globulaire.

M. le Professeur A. Gilbert et A. Tzanck ont étudié cette question, et avant de l'appliquer à l'homme

ils se sont assurés par expérimentation de quelques points.

1° Innocuité absolue pour l'animal, à ce qu'on lui réinjecte même en dose massive ses propres globules préalablement lavés.

2° Conservation de certaines propriétés des éléments figurés du sang ;

A) Au point de vue morphologique ; avec une technique assez rapide et un milieu rigoureusement isotonique, les globules sanguins conservent leur forme normale.

B) Au point de vue physiologique :

a) Conservation de la faculté de fixer l'oxygène.

b) Conservation de résistance globulaire aux solutions salines.

3° Immutabilité du groupe sanguin auquel appartaient antérieurement les globules. Après quoi, ils se sont crus dûment autorisés à envisager leur technique sur l'homme.

En pratique ils ont rencontré trois ordres de difficultés :

1° La nécessité de rester autant que possible dans les conditions physiques où vivent les globules (milieu isotonique, température 37°).

2° La nécessité de réduire au moment de la réinjection la quantité d'anticoagulant nécessaire à maintenir le sang fluide (trois lavages successifs dans le sérum isotonique permettent d'éliminer avec le liquide rejeté, la presque totalité de l'anticoagulant employé).

3° La nécessité d'opérer dans un milieu strictement aseptique. Dans ce but, M. Tzanck a imaginé un appareil spécial le « distributeur à deux voies » qui permet d'effectuer à l'abri de l'air les transvasements nécessaires. Il utilise de préférence le sulfarsénol comme anticoagulant.

La technique, on ne peut mieux réglée par ses auteurs, comporte trois temps. Nous la reproduisons *ad litteram*.

« PREMIER TEMPS : *saignée* (figure I). Au lit du malade on effectue la ponction veineuse avec une grosse aiguille. Le sang prélevé à l'aide du distributeur à deux voies est recueilli directement dans le godet de la centrifugeuse (d'une capacité de 250 à 500 gr.) qui contient 1 à 2 grammes de citrate de soude à 10 0/0, ou 20 à 30 centigrammes de sulfarsénol. Le sang se trouve fortement agité à chaque coup de piston et ainsi intimement mélangé à l'anticoagulant.

Le prélèvement terminé, on met un mandrin dans l'aiguille, ce qui dispense d'une nouvelle ponction veineuse lors de la réinjection. Puis on aspire dans le distributeur une minime quantité d'anticoagulant que l'on rejette dans le godet pour éviter toute coagulation dans les canalisations :

SECOND TEMPS : *centrifugation et lavage*. — Après dix minutes de centrifugation le plasma qui surnage est prélevé à l'aide du distributeur à deux voies (figure II) et remplacé par du sérum stérile (fig. III).

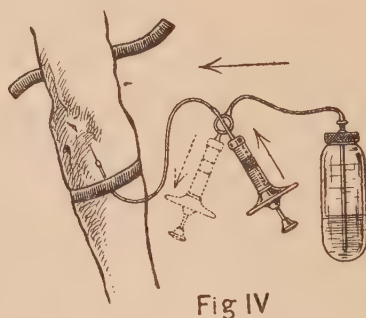
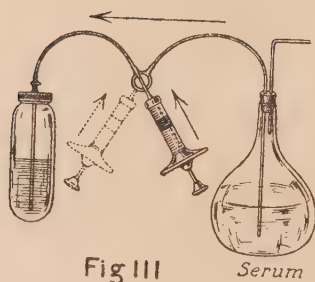
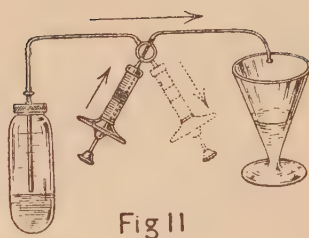
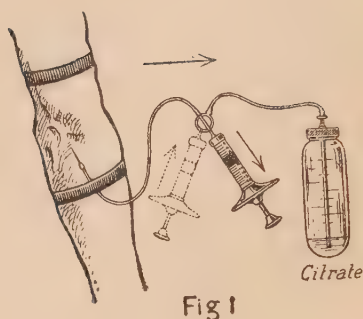


Fig. 1. — Premier temps : Saignée au moyen du distributeur à deux voies. — Le sang est recueilli directement dans le godet de 250 grammes où il se trouve intimement mélangé au citrate de soude.

Fig. 2. — Second temps : Le liquide surnageant au-dessus des globules centrifugés est rejeté dans un verre à pied.

Fig. 3. — Second temps : On remplace à deux reprises par du sérum le liquide surnageant au-dessus des globules.

Fig. 4. — Troisième temps : Restitution globulaire. Les globules lavés, débarrassés du plasma, débarrassés de 19/20 de citrate de soude, sont réinjectés par la même aiguille, un moment aveuglée au moyen d'un mandrin.

Deux centrifugations suffisent à réduire l'anticoagulant à des traces négligeables.

TROISIÈME TEMPS : *restitution globulaire* (fig. IV). — La réinjection se fait en sens inverse du premier temps avec le même dispositif et la même simplicité. »

Les indications de ce mode de traitement se trouvent dans certains cas d'urémie, d'acétonémie, d'uricémie, voire d'hyperglycémie, d'hypercholestérinémie. Dans l'intoxication par l'oxyde de carbone, on peut à un intoxiqué, réinjecter ses propres globules préalablement débarrassés du toxique et chargés d'oxygène en faisant barbotter à travers les globules rouges, de l'oxygène filtré sur du coton stérilisé.

3° *Plasmothérapie*. — Les recherches expérimentales de M. le Professeur Ch. Richet ont montré les bons effets des injections de plasma dans les états hémorragiques. Le plasma paraît être doué de propriétés plus actives et plus stables que le sérum. S'inspirant de ces travaux MM. Lesné, Brodin et Saint-Girons ont pensé à utiliser la plasmothérapie spécifique ou non dans le traitement des septicémies. Ils l'ont employée aussi dans la grippe et ont obtenu, dans certains cas, d'assez bons résultats. Leur mode de préparation de plasma assez délicat, rend le sang incoagulable en y ajoutant du citrate de soude à 20 ‰.

La technique suivante est bien plus simple : on recueille le sang par ponction veineuse dans une

seringue de 20 centimètres cubes contenant quelques gouttes d'une solution de sulfarsénol à 1 %, et on obtient dans le tube stérile où on transvase le sang un liquide constitué par deux couches : au fond les globules rouges, au-dessus le plasma. Il est très facile de décanter le plasma qui constitue la couche supérieure dès que s'est faite la sédimentation des globules. Cette manœuvre n'est d'ailleurs pas indispensable. En effet, tandis que le sérum exsudé du caillot exerce assez rapidement une action hémolytique sur les globules rouges compris dans le caillot et se teinte en rose, puis en brun, le plasma ne détruit pas ou ne détruit que très lentement les globules ; il garde sa coloration jaune ambrée sans modification. Avec ce procédé, il est très facile d'avoir le plasma sanguin incoagulable.

4° *Autoplasmothérapie*. — Dans les cas d'asthme des foins, d'urticaire, d'eczéma, de maladies de Quincke, etc... on recherche la désensibilisation du malade. Deux méthodes étaient employées jusqu'à ces dernières années : l'*autohémothérapie* où l'on utilise le sang total, et l'*autosérothérapie*, où le sérum était mis en œuvre.

L'*autoplasmothérapie*, dont le sulfarsénol facilite l'application, présente les avantages de l'*autosérothérapie* sans en avoir les réactions parfois pénibles.

5° *Exo-hémo-phylaxie*. Certains malades présentent vis-à-vis des arsénobenzènes une sensibilité spéciale qui les expose aux risques périlleux de la crise nitritoïde.

Grâce à l'action anticoagulante des arsénobenzènes *in vivo*, MM. Sicard, Paraf et Forestier avaient essayé avec succès la méthode suivante : injection d'arsénobenzène avant enlèvement du lien constricteur ; durant quelques minutes, contention de la solution dans un segment de veine, au contact du sang ; puis enlèvement du lien. Cette *topophylaxie* a donné de bons résultats dans nombre de cas, mais elle est pénible pour le malade, elle ne permet d'injecter que des doses faibles d'arsénobenzène ; elle ne rend pas possible l'arrêt de l'injection au cas où une crise nitritoïde se déclanche.

Ce mélange de sang et d'arsénobenzol, MM. Flandin et Tzanck le réalisent *in-vitro*, dans la seringue. Telle est l'exo-hémo-phylaxie. Avant de pousser le liquide dans la veine, on aspire 2 centimètres cubes de sang, et on laisse ce sang au contact du liquide 5 à 10 minutes. Puis on injecte lentement le mélange soit par l'aiguille maintenue en place dans la veine, soit dans une autre veine. La prolongation du contact entre le sang et l'arsénobenzène paraît le facteur essentiel. Par cette méthode on évite fréquemment la crise nitritoïde et, parfois on désensibilise définitivement le malade au bout de 2 ou 3 injections ainsi pratiquées.

II. — APPLICATIONS PRATIQUES DE L'ACTION ANTICOAGULANTE « IN VIVO » .

1° *Saignées difficiles.* — La propriété anticoagulante du sulfarsenol *in-vivo* peut rendre de réels

services, où une saignée abondante s'impose et lorsque la rapidité de la coagulation s'y oppose : tels sont les cas des états asphyxiques, où une saignée est indiquée, mais où on ne peut, même en sectionnant une veine, n'obtenir que très peu de sang ; tel est le cas de l'asystolique, dont la stase veineuse conditionne des coagulations précoces, tel est le cas de l'éclamptique, puisque dans les derniers mois de la grossesse, la coagulabilité du sang augmente normalement de façon notable.

Dans ces cas, il sera indiqué de pratiquer une injection intra-veineuse préalable d'une dose thérapeutique de sulfarsénol.

Au besoin, on pourra se contenter d'utiliser l'action anticoagulante du produit *in vitro*, en humectant les parois de l'aiguille.

2° *Action antithrombotique.* — Cette propriété anticoagulante *in-vivo* est susceptible de trouver son application après certaines interventions particulièrement emboligènes sur le petit bassin, et surtout après les accouchements laborieux, où l'on observe avec fréquence des thrombophlébites, pouvant se compliquer d'embolies pulmonaires. Peut-être les résultats favorables obtenus au moyen d'injections intra-veineuses d'arsénobenzènes, dans certains états pneumoniques, sont-ils dus, non seulement à l'action anti-microbienne des arsénobenzènes, mais encore à l'action anticoagulante.

CONCLUSIONS

I. — Certains arsenobenzènes possèdent une action anticoagulante *in vitro*.

II. — Les mêmes arsénobenzènes possèdent une action anticoagulante *in vivo*.

III. — Cette incoagulabilité est en partie différente de celle du citrate de soude.

IV. — En clinique elle explique certains accidents de la thérapeutique : purpura, etc... ?

Ces accidents sont évitables par l'étude du temps de la coagulation au cours du traitement arsénobenzolé.

V. — Certains arsénobenzènes présentent des avantages sur les anticoagulants habituels y compris le citrate de soude :

1° Ils sont moins toxiques ;

2° Ils sont anticoagulants à dose moindre ;

3° Ils n'entraînent pas d'altération appréciable du sang ;

4° Ils ne nécessitent pas une dilution notable du sang.

VI. — Dans toute la série des arsénobenzènes, c'est le *sulfarsénol* qui possède au plus haut point la propriété anticoagulante. Ce sel est en même

temps le moins toxique ; aussi, d'après nous, doit-il être utilisé d'une façon élective à titre d'anticoagulant.

VII. — Les propriétés anticoagulantes *in vitro* des arsénobenzènes permettent les applications :

1° De laboratoire ;

2° De thérapeutique ; transfusion, lavage du sang, plasmothérapie, etc...

VIII. — Les propriétés anticoagulantes *in vivo* sont la base de quelques utilisations rationnelles.

Vu, le Président de la thèse

GILBERT

Vu : le Doyen

ROGER

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris

P. LAPIE

BIBLIOGRAPHIE

Arnaud (M) et Moulhierac (A). — Sur quelques cas de coagulation du sang citraté au cours de la transfusion (Marseille-médical, 5 janvier 1925, p. 32).

Dupuy de Frenelle. — Pour diminuer le risque opératoire. Editeurs Maloima fils, 1924 p. 300 et 301).

Flandin (Ch) et Tzanck (A). — Action anticoagulante des injections intra-veineuses d'arsénobenzènes (C.R. des séances de la société de Biologie, séance du 22 janvier 1921, t. LXXXIV, p. 117).

— L'auto-plasmothérapie désensibilisatrice. (Bulletin Médical, n° 37, et 10 septembre 1921, p. 725).

— Les propriétés anticoagulantes des arsénobenzènes et leur utilisation au laboratoire et en clinique (Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie, n° 9, 1921, séance du 10 novembre 1921, p. 462).

— Mécanisme de de l'incoagulabilité du sang par les arsénobenzènes. Action sur les globulins (C. R. des séances de la Société de Biologie, séance du 12 novembre 1921, t. LXXXV ; p. 852).

— La transfusion du sang arsénobenzolé dans les grandes hémorragies intestinales de la fièvre typhoïde (Bulletins et mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, séance du 17 octobre 1924, t. XLVIII, n° 29).

— Les avantages des arsénobenzènes comme anticoagulants dans la transfusion sanguine (Bulletins et mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, séance du 7 novembre 1924, t. XLVIII, n° 32).

Flandin (Ch) Tzanck (A) et Roberti. — Un nouveau procédé de transfusion du sang par utilisation des propriétés anticoagulantes des arsénobenzènes par MM. Flandin (Ch), Tzanck (A) et Roberti (présentées par M. J. Darier) (in Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, séance du 21 octobre 1921).

Gilbert (A) et Tzanck (A). — Mesure de la sédimentation sanguine (C. R. Soc. de Biologie, séance du 14 avril 1923, t. LXXXVIII, p. 873).

— Emission sanguine avec restitution globulaire (instrumentation et technique) (C. R. des séances de la Société de Biologie, (séance du 28 mars 1925, t. XCII, p. 960).

Hedon (E). — Sur la transfusion des globules lavés et la transfusion du sang défibriné après les hémorragies (Presse Médicale, n° 14) 5 mars 1917, p. 129).

— Sur la transfusion du sang citraté ? (Presse Médicale, n° 40, 19 juillet 1917, p. 409).

Lelong (H). — Thèse de Paris, 1921.

Rabut et Oury. — La purpura au cours des intoxications par le novarsénobenzol (Presse Méd., 20 sep. 1922).

Tzanck (A). — Incoagulabilité sanguine *in-vitro* par les arsénobenzènes (C. R. de la Société de Biologie, séance du 22 janvier, 1921, t. LXXXIV, p. 117).

— Les trois grandes variétés de transfusions sanguine (Paris Médical, n° 16 septembre 1922).

Vidy L. A ; Thèse de Paris 1921.

Weill (M. P. Emile). — A propos de la communication de MM. Flandin et Tzanck sur la transfusion du sang arsénobenzolé dans les grandes hémorragies intestinales de la fièvre typhoïde. In Bul. et Mém. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris. n° 31, 6 novembre 1924.



